

DIE DIABETISCHEN
GEFÄSSKOMPLIKATIONEN UND IHRE
ABHÄNGIGKEIT VON DER
KRANKHEITSDAUER UND DER
BEHANDLUNGSART

(Eine Studie auf Grund der Durchuntersuchung
von 307 Diabetikern)

von

KONRAD MAYER

1961

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. W. Seitz

DIE DIABETISCHEN GEFÄSSKOMPLIKATIONEN UND IHRE
ABHÄNGIGKEIT VON DER KRANKHEITSDAUER UND DER BEHANDLUNGSART
(Eine Studie auf Grund der Durchuntersuchung von 307 Diabetikern)

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwigs - Maximilians - Universität
zu München

vorgelegt
von
Konrad M a y e r
aus
Schippin

München

1961



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 11. April 1961.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Teil: Einleitung	1
II. Teil: Methodik	3
III. Teil: Ergebnisse	9
IV. Teil: Diskussion	18
V. Teil: Zusammenfassung	27
VI. Teil: Literaturverzeichnis	29



I.

E I N L E I T U N G

Durch die zunehmende Lebenserwartung der Diabetiker (12), die vor der Einführung des Insulins sowie auch der Sulfonamide und Antibiotika ihren Stoffwechsel- oder infektiösen Komplikationen frühzeitig erlagen, wird das Auftreten einer anderen typischen Diabeteskomplikation immer häufiger beobachtet: das Auftreten der Angiopathia diabetica (5). Es unterliegt nach Ansicht aller Autoren keinem Zweifel, daß die Dauer des Diabetes für das Vorkommen und Ausmaß der bei dieser Krankheit charakteristischen Gefäßschäden eine entscheidende Rolle spielt. Andererseits haben aber Joslin und seine Mitarbeiter (27) in Untersuchungen, die inzwischen von fast allen maßgebenden Diabetologen bestätigt wurden, zeigen können, daß die Güte der Stoffwechselführung, also die von Arzt und Patient auf die Kontrolle des diabetischen Stoffwechsels verwendete Sorgfalt, einen anderen wichtigen Faktor für die Prognose der diabetischen Angiopathie darstellt. In den letzten Jahren hat sich nun nach Einführung brauchbarer oraler Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe (in Zukunft SuH) (7,3,2,21) die Frage erhoben, ob die mit diesen blutzuckersenkenden Substanzen behandelten Patienten hinsichtlich der vaskulären Spätschäden eine günstigere oder ungünstigere Prognose als die mit Diät allein oder mit Insulin behandelten Patienten haben würden. Da ja für eine solche Beurteilung, wie oben schon ausgeführt, die Diabetesdauer und sicher auch die Behandlungsdauer eine wichtige Rolle spielen, konnte diese Frage bislang noch nicht beantwortet werden, zumal das Gros der Patienten in Deutschland im allgemeinen nicht länger als zwei bis vier Jahre unter SuH-Behandlung steht. Auch zum jetzigen Zeitpunkt ist es wohl noch nicht möglich, einen exakten Vergleich zwischen oral behandelten Patienten und Patienten, die seit Jahren und Jahrzehnten Insulin spritzen, durchzuführen. Dennoch soll in der folgenden Arbeit der Versuch unternommen werden, mittels Beurteilung der der Diagnostik zugänglichen und für die Angiopathia diabetica besonders wichtigen Gefäßgebiete einen Anhalt für eventuelle Unterschiede zwischen den Patientengruppen zu gewinnen oder doch zumindest einen Hinweis dafür zu bekommen, in welcher Weise solche statistischen Prüfungen vorzunehmen oder überhaupt von Wert sind. Zu

diesem Zweck wurden 307 Patienten der Diabetikerambulanz der Medizinischen Poliklinik München einer Durchuntersuchung unterzogen, die über die Gefäßveränderungen an Auge, Herz, Niere und unteren Extremitäten Aufschluß geben sollte.

II.
M E T H O D I K

Wir untersuchten 307 ausgewählte Patienten, die regelmäßig zur Stoffwechseluntersuchung kamen.

Nach der Dauer des Diabetes wurden die Patienten in vier Hauptgruppen eingeteilt:

- a) Von $1/4$ - 2 Jahren,
- b) von 2 - 5 Jahren,
- c) von 5 - 10 Jahren,
- d) über 10 Jahre.

Um die Art der Behandlung (1. Diät allein, 2. SuH, 3. Insulin) zu berücksichtigen, wurde eine weitere dreifache Unterteilung vorgenommen.

Um die Güte der Stoffwechselführung zum Ausdruck zu bringen, wurden die genannten Gruppen (Dauer des Diabetes, Art der Behandlung) in je weitere drei Untergruppen eingeteilt:

- I = gut, d.h. die tägliche Harnzuckerausscheidung betrug bei Diät allein- und SuH-Behandlung 0 - 5 g (die Blutzuckerwerte überstiegen im allgemeinen nicht 200 mg%), bei Insulinbehandlung betrug die Urinzuckerausscheidung pro Tag 0 - 10 g (die Blutzuckerwerte überschritten im allgemeinen nicht die 200 mg%-Grenze).
- II = mäßig, d.h. bei Diät und SuH 6 - 12 g Urinzuckerausscheidung täglich (die Blutzuckerwerte lagen im allgemeinen zwischen 200 und 230 mg%), bei Insulinbehandlung 11 - 30 g täglich Harnzuckerausscheidung (200 - 230 mg% im allgemeinen Blutzuckerwerte).
- III = schlecht, d.h. bei Diät allein und SuH mehr als 12 g Harnzucker (im allgemeinen über 230 mg% Blutzucker), bei Insulinbehandlung mehr als 30 g Harnzucker (Blutzuckerwerte mehr als 230 mg% im allgemeinen).

Die scheinbar verschiedene Relation zwischen Blutzucker und Harnzucker bei SuH- und Insulin-behandelten Patienten und der deswegen von uns an die beiden Behandlungsarten angelegte verschiedene Maßstab sind dadurch zu erklären, daß 1.) die im allgemeinen älteren Patienten, die mit SuH behandelt wurden, eine höhere Nierenschwelle für Glukose aufweisen und weil 2.) die schwankenderen Stoffwechselwerte Insulin-behandelter Patienten eher zu stärkeren Glykosurien Anlaß

geben. Letzteres Phänomen wird im allgemeinen bei den Insulin-behandelten Patienten bei Nachlassen der Insulinwirkung, also nachmittags und nachts, deutlicher; die Blutzuckerwerte der Patienten aber wurden gerade in Form eines bei jeder Kontrolle durchgeführten Halbtagesprofils am Vormittag bestimmt, zu einem Zeitpunkt also, zu dem relativ niedrige Blutzuckerwerte unter der hier noch starken Insulinwirkung zu erwarten waren.

Nach diesen Gesichtspunkten wurden Veränderungen an Auge, Herz, Niere und den peripheren Extremitätengefäßen, wie folgt, bewertet:

a) Auge:

Die Ergebnisse basieren auf den Untersuchungsergebnissen des Augenhintergrundes der Diabetespatienten.

Die Bewertungsziffer 0 = negativer Fundusbefund,

- | | |
|---|--|
| " | 1 = beginnende Retinopathie, einzelne punktförmige Blutungen am hinteren Pol, |
| " | 2 = Retinopathia I, wenig Lipoeideinlagerungen, mäßig punkt- und fleckförmige Blutungen am hinteren Pol, |
| " | 3 = Retinopathia II, reichlich Lipoeideinlagerungen, reichlich Blutungen am hinteren Pol bis zur mittleren Peripherie, |
| " | 4 = Rubeosis iridis, Retinitis proliferans, Retinopathia III. |

b) Herz:

Die diagnostischen Ergebnisse fußen auf elektrokardiographischen Befunden, die mit Hilfe folgender Ableitungen erhoben wurden:

a) Standard- Extremitäten- Ableitungen, b) unipolare Extremitätenableitungen, c) Brustwand- Ableitungen V_{1-6} , d) wenn möglich Belastungselektrokardiogramm.

Die Bewertungsziffer 0 = kein krankhafter Befund,

- | | |
|---|---|
| " | 1 = Grenzfälle (z.B.: P-, PQ- und QT-Dauer im Grenzbereich, sporadische Extrasystolie, leichte, zweifelhaft pathologische T-Abflachung) |
| " | 2 = Verdacht oder Hinweis auf Myokardschaden (z.B. geringe intraaurikuläre oder intraventrikuläre Leitungsstörung, Hypertrophiekurven mit leichten Veränderungen am ST-T-Segment), |
| " | 3 = sichere Zeichen für Myokardschaden (z.B. eindeutige intraaurikuläre, atrioventrikuläre oder intraventrikuläre Leitungsstörung, Schenkelblock, Rhythmusstörungen, Störungen der Erregungsrückbildung mit eindeutigen Veränderungen am ST-T-Segment), |
| " | 4 = frischer oder älterer Koronarverschluß. |

c) Niere:

Die Untersuchungsergebnisse beruhen auf den üblichen Laboratoriumsmethoden.

Die Bewertungsziffer 0 = Urinbefund o.B.,

- | | |
|---|--|
| " | 1 = leichte Albuminurie, |
| " | 2 = stärkere Albuminurie (Esbach über 1%, evtl. Erythrozyten im Urin), |
| " | 3 = Befund wie bei 2 + Hochdruck, |
| " | 4 = wie 3 + Rest-N-Erhöhung + evtl. Konzentrationsschwäche. |

d) Periphere Gefäße der unteren Extremität:

Im allgemeinen wurden die Fußpulse nur getastet; vereinzelt wurden Oszillogramme angefertigt, selten Arteriographien durchgeführt.

Die Bewertungsziffer 0 = alle Fußpulse tastbar, keine Beschwerden,

- | | |
|---|---|
| " | 1 = Fehlen einzelner Fußpulse, |
| " | 2 = Fehlen aller Fußpulse, kalte Füße, |
| " | 3 = Claudicatio intermittens, |
| " | 4 = Gangrän, Amputation oder Ruheschmerz. |

Gemäß den genannten Kriterien wurden die Ergebnisse sowohl für die einzelnen Organe als auch in einer Gesamtbeurteilung tabellarisch aufgeführt und ausgewertet (s.Tab. 1-5).

Nach dieser Hauptaufschlüsselung wurde noch eine Teilaufschlüsselung nach folgenden Gesichtspunkten vorgenommen:

a) Nur nach der Güte der Stoffwechselführung.

Unabhängig von der Dauer des Diabetes wurde ein Durchschnittswert ermittelt, getrennt nach I, II, III (Güte der Stoffwechselführung) und getrennt nach der Behandlungsart. Von den getrennten Werten für Auge, Herz, Niere und periphere Extremitätengefäße wurde noch ein Gesamtdurchschnittswert bestimmt.

b) Nur nach der Dauer des Diabetes mellitus.

Hier wurde die Güte der Stoffwechselführung nicht berücksichtigt; von den Gruppen I, II, III wurde ein Gesamtdurchschnittswert berechnet, und zwar für jede Behandlungsart getrennt. Von den so ermittelten Werten für die einzelnen Organe wurden schließlich Gesamtdurchschnittszahlen berechnet.

Durch diese mehrfache Teilaufschlüsselung soll festgestellt werden, ob eventuelle Unterschiede bei den einzelnen Behandlungsarten vorhanden sind. Außerdem erwies es sich aus später zu erörternden Gründen als erforderlich, für einzelne Patientengruppen mit verschiedener Diabetesdauer eine gesonderte Aufstellung unter Berücksichtigung des Manifestationsalters des Diabetes mellitus, des Lebensalters und der vorherigen Behandlung (s. Tab. 8 und 9) vorzunehmen.

Kritik: Vor der Auswertung der nach den geschilderten Verfahren erhaltenen Ergebnisse bedarf es einer kritischen Betrachtung, die die Möglichkeiten und Grenzen unserer Methodik aufzeigen soll. Man muß sich darüber im klaren sein, daß bei der Beurteilung der diabetischen Angiopathie zwei Faktoren den Wert der diagnostischen Befunde erheblich einschränken:

I.) In der Mehrzahl der zur Verfügung stehenden und hier verwendeten klinischen Untersuchungsmethoden ist es nicht möglich, ein wirklich exaktes Urteil über den Funktionszustand oder gar über die anatomische Beschaffenheit der zu prüfenden Gefäße abzugeben.

a) Herz: Bei der allein möglichen Untersuchung mit dem Elektrokardiogramm (in Zukunft EKG) ist zu bedenken, daß diese Methode zwar im allgemeinen bei pathologischen Befunden eine koronarsklerotisch bedingte Myokardschädigung bei entsprechendem Verhalten der Herzaktionsströme erkennen läßt, daß aber solche EKG-Veränderungen auch bei anderen Erkrankungen oder deren Folgezuständen zu beobachten sind. Wenn wir uns auch bemühten, z.B. Patienten, die einen akuten Gelenkrheumatismus in der Anamnese hatten, auszuschalten, so ist damit dennoch nicht gesagt, daß nicht doch vereinzelte Diabetiker, ohne daß sie sich daran erinnern könnten, an einem Rheumatismus erkrankt gewesen sein konnten. Es ist überhaupt möglich, daß schon vor Diabetesbeginn Myokardschäden - gerade bei älteren Patienten (s. unten II.) - bestanden haben, von denen aber weder der behandelnde Arzt noch der Patient etwas wußten.

b) Niere: Auch bei der Untersuchung der Nierenfunktion können mit den genannten Untersuchungsmethoden nur bedingte Aussagen gemacht werden. Immerhin ist das Vorkommen und der Grad der Albuminurie im Verein mit der Berücksichtigung des Sediments und eventuell von Blutdruck und Rest-N-Erhöhungen sowie Konzentrationsschwäche ein klinisch allgemein anerkannter Maßstab für das Ausmaß der Nephropathie. Inwieweit diese Nephropathie allerdings diabetischen Ursprungs ist,

ist zu Lebzeiten des Patienten selten eindeutig zu klären und oft genug auch durch den Pathologen nicht zu entscheiden. Der Grund hierfür liegt in der von Joslin und Mitarbeitern herausgestellten Tatsache, daß die diabetische Nephropathie sich aus drei Komponenten zusammensetzen kann:

1.) aus der intrakapillären Glomerulosklerose, dem sog. Morbus Kimmelstiel- Wilson,

2.) aus der Arteriolosklerose der Nieren und

3.) aus jener pyelitischen und pyelonephritischen Komponente, die aus den bei Diabetikern so häufigen Harnwegsinfektionen resultiert.

c) Periphere Gefäße der unteren Extremität: Die Beurteilung der Fußpulse ist unter allen bisher genannten Methoden die größte und ungenaueste. Ihr Wert zur Beurteilung von Durchblutungsstörungen im allgemeinen und von diabetischen Durchblutungsstörungen im besonderen ist nicht allzu hoch zu veranschlagen. Der Grund hierfür ist darin zu suchen, daß einmal Patienten, bei denen keine Fußpulse tastbar sind, keine Beschwerden haben und bei Durchführung einer Arteriographie ausreichende Durchblutungsverhältnisse aufweisen und weil andererseits die typische diabetische Angiopathie im engeren Sinne sich auf die arterielle Endstrombahn bezieht und somit auch bei erhaltenen Fußpulsen bestehen kann. Besonderer Wert wurde deshalb bei der Prüfung der Gefäßverhältnisse der unteren Extremität auf die Aussagen der Patienten gelegt, die nach dem Auftreten von kalten Füßen nach einer möglichen Claudicatio intermittens oder gar nach Ruheschmerz gefragt wurden.

d) Auge: Allein bei der Inspektion des Augenhintergrundes ist ein objektives Urteil darüber möglich, ob anatomische Gefäßveränderungen vorhanden und diabetischen Ursprungs sind.

II.) Die auch beim Nichtdiabetiker in einem bestimmten Alter zu erwartende Arteriosklerose beeinflusst zwangsläufig die Mehrzahl jener Untersuchungsmethoden, die hier zur Prüfung der diabetischen Angiopathie eingesetzt wurden. Das gilt in besonders hohem Maße für die elektrokardiographische Herzuntersuchung sowie für die mittels Palpation der Fußpulse geprüfte periphere Durchblutung. Bei diesen beiden Prüfungsmethoden ist die Beeinflussung der Befunde durch eine mögliche Arteriosklerose so groß, daß hier an Hand einer großen Zahl von Patienten überhaupt nur eine Aussage darüber gemacht werden darf, inwieweit der Diabetes mellitus unter verschiedenen Bedingungen (unterschiedliche Diabetesdauer, unterschiedliche Stoffwechselführung,

unterschiedliche Behandlung) den Grad der Arteriosklerose beeinflusst hat, nicht jedoch, inwieweit die Hinweise für eine Gefäßerkrankung diabetischen Ursprungs sind. Bei den Untersuchungsmethoden der Niere ist ebenfalls daran zu denken, daß hier z.B. eine vermehrte Durchlässigkeit der Altersniere für Eiweiß oder eine ebenfalls altersbedingte Sklerose der kleinen Nierenarterien oder sogar eine früher durchgemachte, "stummgebliebene" Nephritis eine Rolle spielen. Dennoch werden von den meisten Autoren gerade die Harnuntersuchung auf Eiweiß und die übrigen genannten Funktionsproben als sichere Kriterien für eine diabetische Nephropathie gewertet, besonders wenn dieselben in jüngerem Lebensalter und bei entsprechendem Augenhintergrundsbe- fund festzustellen sind.

Alle diese Einschränkungen führen zu dem Schluß, daß die bei der ophthalmologischen Untersuchung erhobenen Befunde die entscheidenden für die Beurteilung der diabetischen Angiopathie zu sein haben. Alle anderen Untersuchungen sind wegen mangelnder Spezifität (s.I.) oder wegen des Einflusses der Arteriosklerose (s.II.) nur bedingt verwert- bar. Weil aber mit der Beurteilung des Augenhintergrundes eine zuver- lässige Spezifitätsmethode zur Beurteilung diabetischer Veränderungen zur Verfügung steht, erscheint es statthaft, die Ergebnisse der üb- rigen Untersuchungsmethoden mit denen der ophthalmologischen Beur- teilung in Beziehung zu setzen und zu vergleichen.

III.

ERGEBNISSE

Die Wiedergabe der Ergebnisse der angestellten Untersuchungen erfolgt in Tabellenform (s.Tab. 1-9)

Fußnoten zu Tab. 1 (Seite 10)

+) In dieser Gruppe wurden zwei Patienten, die zum Teil auch wegen anderer Augenkomplikationen mit den Bewertungsziffern 3 und 4 völlig aus dem Rahmen fielen, nicht berücksichtigt. Bei Einbeziehung dieser Patienten würde der Durchschnitt dieser Gruppe statt 0,18 0,36 betragen und sich ein Bild ergeben, das nicht dem sonst erkennbaren Trend entspricht. Dementsprechend wurden diese beiden Patienten in den anderen Gruppen nicht berücksichtigt.

++) Bei dieser, wie bei allen anderen Tabellen, werden Gruppen mit weniger als 6 Patienten in Klammern gesetzt.

Tabelle 1

Bewertung der Gefäßkomplikationen des Augenhintergrundes unter Berücksichtigung der Behandlungsart, der Dauer des Diabetes und der Güte der Stoffwechselführung (Grad I, II, III) unter Verwendung der in der Methodik erläuterten Bewertungsziffern. +) ++)

Dauer des Diabetes	Diat allein	SuH	Insulin
I 1/4 bis 2 Jahre II III	17 mal 0 (3 mal 0; 1 mal 1) (5 mal 0) (0,00)	27 mal 0; 1x1 (5x0) (1x0) (0,00)	6x0; 1x1 (1x0) (2x0) (0,00)
2 bis 5 Jahre II III	7x0; 3x1; 1x2 (1x0) (2x0) (0,45) (0,00) (0,00)	29x0; 4x1; 1x2 3x0; 2x1; 2x2 (3x0) (0,18) 0,86 (0,00)	5x0; 1x1 (3x0) (5x0) (0,17) (0,00) (0,00)
5 bis 10 Jahre II III	(3x0) (1x0) (1x0) (0,00) (0,00) (0,00)	23x0; 2x1; 1x2; 1x3 9x0; 1x2 (5x0) 0,26 0,20 (0,00)	11x0; 1x1; 3x2 17x0; 3x1; 2x2; 1x3 13x0; 2x1; 1x2 0,46 0,43 0,25
> 10 Jahre II III	(2x0; 1x2) - - (0,66)	5x0; 1x1; 1x2; 1x4 (1x0; 1x3) (1x0) (0,88) (1,50) (0,00)	2x0; 4x1; 3x2; 3x3; 1x4 7x0; 4x1; 8x2; 3x3; 3x4 3x0; 3x1; 3x2; 1x4 1,77 1,64 1,30
Gesamtzahl: 48 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 42 Patienten (= 87,5%)			
Gesamtzahl: 131 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 112 Patienten (= 85,4%)			
Gesamtzahl aller Behandlungsgruppen (Diat, SuH und Insulin) 305 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund 229 Patienten (= 75,0%).			
Gesamtzahl: 126 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 75 Patienten (= 59,5%)			

Tabelle 2

Bewertung der Gefäßkomplikationen des Herzens unter Berücksichtigung der Behandlungsart, der Dauer des Diabetes und der Güte der Stoffwechselführung (Grad I, II und III) unter Verwendung der in der Methodik erläuterten Bewertungsziffern

Dauer des Diabetes	Diät allein	SuH	Insulin
1/4 bis 2 Jahre { I II III }	5x0;1x1;6x2;5x3 (1x1;2x2;1x3) (1x0;2x2;2x3)	3x0;1x1;7x2;17x3 (1x0;2x2;2x3) (1x3)	2x0;1x1;4x3 (1x3) (2x0)
2 bis 5 Jahre { I II III }	3x0;4x2;4x3 (1x0) (1x0;1x1)	4x0;5x1;8x2;17x3 (1x1;3x2;3x3) (3x3)	1x0;3x2;2x3 (1x2;2x3) (5x0)
5 bis 10 Jahre { I II III }	1x2;2x3 (1x2) (1x0)	5x0;5x1;4x2;12x3;1x4 (3x0;1x1;1x2;5x3) (1x0;1x1;1x2;2x3)	4x0;5x2;6x3 (5x0;4x1;3x2;11x3) (4x0;1x1;2x2;9x3)
>10 Jahre { I II III }	1x0;2x3 - -	1x0;2x2;5x3 (1x0;1x3) (1x3)	5x0;1x1;4x2;3x3 (10x0;3x1;7x2;4x3;1x4) (4x0;2x2;4x3)
Gesamtzahl: 48 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 13 Patienten (= 27,0%)			
Gesamtzahl aller Behandlungsgruppen (Diät, SuH und Insulin) 305 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 74 Patienten (= 24,2%)			
Gesamtzahl: 131 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 19 Patienten (= 14,5%)		Gesamtzahl: 126 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 42 Patienten (= 33,3%)	

Tabelle 3

Bewertung der Gefäßkomplikationen der Niere unter Berücksichtigung der Behandlungsart, der Dauer des Diabetes und der Güte der Stoffwechselführung (Grad I, II und III) unter Verwendung der in der Methodik erläuterten Bewertungsziffern

Dauer des Diabetes	Diät allein	SuH	Insulin
1/4 bis 2 Jahre { I II III	14x0;2x1;1x2 (1x0;1x1;2x2) (3x0;2x1)	18x0;9x1;1x2 (3x0;2x1) (1x0)	6x0;1x2 (1x0) (2x0)
2 bis 5 Jahre { I II III	8x0;2x1;1x2 (1x0) (2x0)	25x0;6x1;3x2 2x0;2x1;2x2;1x3 (2x0;1x2)	4x0;1x1;1x2 (1x0;2x1) (3x0;2x1)
5 bis 10 Jahre { I II III	(2x0;1x1) (1x0) (1x0)	23x0;2x1;2x2 7x0;2x1;1x2 (5x0)	10x0;3x1;1x2;1x4 20x0;2x1;1x2 12x0;3x1;1x2
>10 Jahre { I II III	(3x0) - -	5x0;1x1;2x2 (1x0;1x2) (1x1)	6x0;3x1;4x2 15x0;5x1;5x2 5x0;1x1;4x2
Gesamtzahl: 48 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 36 Patienten (= 75,0%)			Gesamtzahl: 126 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 85 Patienten (= 67,7%)
Gesamtzahl aller Behandlungsgruppen (Diät, SuH und Insulin) 305 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund 213 Patienten (= 69,8%).			

Bewertung der Gefäßkomplikationen der peripheren Gefäße der unteren Extremität unter Berücksichtigung der Behandlungsart, der Dauer des Diabetes und der Güte der Stoffwechselführung (Grad I, II und III) unter Verwendung der in der Methodik erläuterten Bewertungsziffern

Dauer des Diabetes	Diät allein	SuH	Insulin
1/4 bis 2 Jahre	I 14x0;3x1 II (4x0) III (5x0)	0,18 (0,00) (0,00)	0,03 (0,40) (1,00)
2 bis 5 Jahre	I 9x0;2x1 II (1x0) III (1x0;1x1)	27x0;1x1 (3x0;2x1) (1x1)	5x0;2x1 (1x1) (2x0)
5 bis 10 Jahre	I (3x0) II (1x0) III (1x0)	24x0;8x1;2x2 3x0;3x1;1x2 (2x0;1x2)	4x0;2x1 (3x0) (5x0)
>10 Jahre	I (2x0;1x1) II - III -	21x0;2x1;4x2 6x0;3x1;1x2 (4x0;1x1) 6x0;2x2 (2x0) (1x0)	12x0;3x1 16x0;5x1;2x2 11x0;5x1 8x0;4x1;1x3 20x0;4x1;1x4 5x0;4x1;1x2
	Gesamtzahl: 48 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 41 Patienten (= 85,0%)	Gesamtzahl: 131 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 99 Patienten (= 75,0%)	Gesamtzahl: 126 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 91 Patienten (= 72,0%)

Gesamtzahl aller Behandlungsgruppen (Diät, SuH und Insulin) 305 Patienten.
Davon ohne krankhaften Befund 231 Patienten (= 75,7%)

Tabelle 5

Gesamtbewertung aller Augen, Herz, Niere und den peripheren Gefäßen der unteren Extremität festgestellten Gefäßkomplikationen unter Berücksichtigung der Behandlungsart, der Dauer des Diabetes und der Güte der Stoffwechselführung (Grad I, II, III) unter Verwendung der in der Methodik erläuterten Bewertungsziffern

Dauer des Diabetes	Diät allein	SuH	Insulin
1/4 bis 2 Jahre { I II III	0,52 (0,88) (0,60)	0,70 (0,70) (1,00)	0,64 (1,00) (0,00)
2 bis 5 Jahre { I II III	0,70 (0,00) (0,25)	0,75 1,28 (1,09)	0,75 (0,84) (0,10)
5 bis 10 Jahre { I II III	(0,75) (0,50) (0,00)	0,70 0,73 (0,50)	0,78 0,72 0,72
> 10 Jahre { I II III	(0,75) - -	1,09 (1,00) (1,00)	1,14 0,97 1,10
	Gesamtzahl: 48 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 8 Patienten (= 16,6%)	Gesamtzahl: 131 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 12 Patienten (= 9,1%)	Gesamtzahl: 126 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund: 19 Patienten (= 15,0%)
	Gesamtzahl aller Behandlungsgruppen (Diät, SuH und Insulin) 305 Patienten. Davon ohne krankhaften Befund 39 Patienten (= 12,8%).		

Tabelle 6

Teilaufschlüsselung nach der Dauer des Diabetes mellitus. Zugrunde liegen die in den Tabellen 1-4 gewonnenen durchschnittlichen Bewertungsziffern für Auge, Herz, Niere und die peripheren Gefäße der unteren Extremität bei Berücksichtigung der Behandlungsart.

Dauer des Diabetes	Diät allein	SuH	Insulin
1/4 bis 2 Jahre	Herz 1,88 Niere 0,63 Auge 0,08 periph. Gef. 0,06	H 2,45 N 0,26 A 0,01 p 0,48	H 1,62 N 0,09 A 0,05 p 0,43
2 bis 5 Jahre	Herz 0,77 Niere 0,12 Auge 0,15 periph. Gef. 0,22	H 2,47 N 0,77 A 0,35 p 0,58	H 1,56 N 0,52 A 0,06 p 0,11
5 bis 10 Jahre	Herz 1,56 Niere 0,11 Auge 0,00 (periph. Gef. 0,00)	H 1,85 N 0,21 A 0,15 p 0,36	H 1,91 N 0,36 A 0,38 p 0,30
>10 Jahre	Herz 0,67 Niere 0,00 Auge 0,22 (periph. Gef. 0,11)	H 2,29 N 0,87 A 0,79 p 0,17	H 1,43 N 0,78 A 1,57 p 0,49

Tabelle 7

Teilaufschlüsselung nach der Güte der Stoffwechselführung. Zugrunde liegen die in den Tabellen 1-4 gewonnenen durchschnittlichen Bewertungsziffern für Auge, Herz, Niere und die peripheren Gefäße der unteren Extremität bei Berücksichtigung der Behandlungsart.

Güte der Stoffwechselführung	Diät allein	SuH	Insulin
I	Herz	H 2,21	H 1,78
	Niere	N 0,39	N 0,56
	Auge	A 0,34	A 0,64
	periph. Gef.	p 0,31	p 0,34
0,68			
0,81			
0,83			
II	Herz	H 1,89	H 2,22
	Niere	N 0,77	N 0,36
	Auge	A 0,64	A 0,52
	periph. Gef.	p 0,40	p 0,43
0,34			
0,93			
0,88			
III	Herz	H 2,70	H 0,90
	Niere	N 0,42	N 0,40
	Auge	A 0,00	A 0,39
	periph. Gef.	p 0,47	p 0,23
0,21			
0,90			
0,48			

Tab. 8: Durchschnittliches Manifestationsalter des Diabetes mellitus und durchschnittliches Lebensalter der Patienten in verschiedenen Patientengruppen ⁺⁾ .

	durchschnittl. Manifestationsalter des Diabetes mell. in Jahren	durchschnittl. Lebensalter der Patienten in Jahren
SuH-Behandlung		
seit 1/4 - 2 Jahren	58,4	60,6
seit 2 - 5 Jahren	57,1	64,7
seit 5 -10 Jahren	56,0	63,7
Insulinbehandlung		
seit 5-10 Jahren	47,4	58,6
seit > 10 Jahren	34,9	52,5

Tab.9: Durchschnittliche SuH-Behandlungsdauer der jetzt mit SuH behandelten Patienten ⁺⁾ .

Diabetesdauer der jetzt mit SuH behandelten Patienten	durchschnittl. SuH-Behandlungsdauer
1/4 - 2 Jahre	1,1
2 - 5 Jahre	2,1
5 -10 Jahre	2,0

⁺⁾ Die nach diesen Gesichtspunkten erfolgte Auswertung verschiedener Patientengruppen erwies sich aus später zu erörternden Gründen (siehe Diskussion) als erforderlich.

IV.

DISKUSSION

Bei einem Vergleich der in Tabelle 5 aufgeführten Gesamtergebnisse mit denen in der Tabelle 1-4 aufgeführten Resultaten für Komplikationen an Auge, Herz, Niere und den peripheren Gefäßen der unteren Extremität zeigen sich beträchtliche Unterschiede. Diese Differenzen finden ihre Erklärung durch jene Einschränkungen, die wir bereits in der Kritik der Methodik (s. S. 6-8) bezüglich des Wertes der Spezifität der angewandten Untersuchungsmethoden gemacht hatten. Bei dem groben Überblick, den die Tabelle 5 - aus später zu erörternden statistischen Gründen - in nur einigen Gruppen gewährt, ist zu erkennen, daß die Komplikationshäufigkeit bei den Insulin-behandelten Patienten am häufigsten, bei den SuH-behandelten Patienten etwas weniger häufig und bei den mit Diät allein behandelten Zuckerkranken am seltensten ist. Ferner besteht eine deutliche Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes im Sinne der Zunahme der Komplikationen bei längerer Diabetesdauer. Die Güte der Stoffwechselführung scheint jedoch keinen Einfluß auf unsere Resultate zu haben.

Die Gesamtaufschlüsselung, die sich, wie oben beschrieben, aus 4 Teilkomponenten zusammensetzt, ist jedoch nur von sehr beschränktem Wert. Sie hat sich, wie auch die Aufstellung über Komplikationen an Herz, Niere und den peripheren Gefäßen der unteren Extremität, nach jener Bewertung zu richten, die mittels fachophthalmologischer Beurteilung bezüglich der spezifisch diabetischen Augenhintergrundsbefunde erhoben wurde. Es unterliegt nach unseren Untersuchungen keinem Zweifel, daß die in der Methodik angegebenen Fehlerquellen für die Bewertung der Komplikationen überall, außer am Auge, den Wert der Beurteilung spezifisch diabetischer Veränderungen beträchtlich einschränken.

Bei der Beurteilung der Veränderungen der Koronargefäße mit Hilfe des EKG ist schon auffällig, daß ein sehr hoher Prozentsatz der Patienten (75,8 %) leichte bis schwere pathologische Veränderungen aufweist, die zu entsprechend hohen durchschnittlichen Bewertungsziffern führen. Diese Veränderungen der Herzgefäße sind mit hoher Wahrscheinlichkeit abhängig von der Arteriosklerose und damit vom Lebensalter und dürften durch die Zuckerkrankheit lediglich verschlimmert worden sein. Dies nachzuprüfen, wäre die Aufgabe eines statistischen Vergleichs mit einer nichtdiabetischen Patientengruppe gleichen Lebensalters. Daß die genannten Koronarveränderungen nicht unmittelbar auf

den Diabetes mellitus zurückzuführen sind, ist aus den Resultaten der einzigen diabetisch spezifischen Untersuchungsmethode, der Fundusspiegelung, zu erkennen. Hier zeigt sich, daß die Bewertungsziffern insgesamt wesentlich niedriger liegen, wenn auch immerhin 25,0 % aller untersuchten Patienten diabetische Veränderungen an der Retina aufweisen. Wie irreführend die elektrokardiographischen Untersuchungsergebnisse hier sein können, sei anhand der Insulinbehandelten Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als 10 Jahren bei einem Vergleich von Herz- und Augenuntersuchung dargelegt. Während die Patienten mit einer Diabetesdauer von mehr als 10 Jahren durchwegs teilweise erhebliche Augenhintergrundsveränderungen aufweisen, liegt diese Gruppe bei den Herzpationen relativ günstig, ja sogar noch besser, als jene Gruppe der leichten, erst seit kurzer Zeit und nur mit Diät behandelten Diabetiker, die nur ganz ausnahmsweise Retinaveränderungen zeigen (in 1 von 26 Fällen). Die Gruppe mit einer Diabetesdauer von mehr als 10 Jahren schneidet bei der Bewertung der Herzgefäßveränderungen auch etwas günstiger ab, als die Insulin-behandelten Patienten mit einer Diabetesdauer von 5-10 Jahren. Eine Analyse bezüglich des Lebensalters beider Patientengruppen ergab (Tab. 8), daß letztere Gruppe ein etwas höheres durchschnittliches Lebensalter aufwies. Bei einer gleichzeitigen Analyse des Manifestationsalters des Diabetes in diesen Gruppen zeigte sich ein beträchtlicher Unterschied: bei den Insulin-behandelten Patienten mit längerer Diabetesdauer und weniger Herzkomplicationen manifestierte sich der Diabetes mellitus um 12,5 Jahre früher als bei den Insulin-behandelten Patienten mit einer Diabetesdauer zwischen 5 und 10 Jahren. Da dies aber bedeutet, daß die Zuckerkrankheit hier also lange Zeit auf die Arteriosklerose zusätzlich einwirken konnte, mußte man - zumindest nach diesen Ergebnissen - zu dem Schluß kommen, daß weniger der Diabetes mellitus selbst, als vielmehr das Lebensalter im allgemeinen für die Entwicklung der Koronarsklerose entscheidend ist. Diese Angabe kann allerdings bei dem kleinen Patientenmaterial nur mit Vorbehalt gemacht werden.

Immerhin findet die letztgenannte Vermutung eine weitere Bestätigung in dem Verhalten der SuH-behandelten Patienten bezüglich ihrer koronaren Komplicationen. Auch hier sehen wir, daß - entgegen den sonstigen Gesetzmäßigkeiten - gerade die Patienten mit der kürzesten Diabetesdauer die höchste durchschnittliche Komplicationsziffer und die Patienten mit der längsten Diabetesdauer (5-10 Jahre) die

niedrigste Komplikationsziffer aufweisen. Die Beurteilung nach dem Lebensalter läßt jedoch im Stich (s.Tab. 8). Wenn man sich aber die durchschnittliche Behandlungsdauer mit SuH, die bei beiden Gruppen (2-5 und 5-10 Jahre Diabetesdauer) ungefähr 2 Jahre beträgt, betrachtet, so bietet sich noch eine weitere Erklärungsmöglichkeit für dieses scheinbar widerspruchsvolle Verhalten an. Wie wir nämlich oben zeigen konnten, nimmt der Grad der Komplikationen im allgemeinen, wie auch beim Herzen im besonderen, mit der Schwere des Diabetes - in der Reihenfolge Behandlung mit Diät allein, Behandlung mit SuH, Behandlung mit Insulin - zu. Nun sind aber die an sich leichten Diabetesfälle der jetzt mit SuH behandelten Gruppe mit einer Diabetesdauer von 5-10 Jahren früher fast durchweg mit Diät allein behandelt worden. Sofern sie mit Insulin behandelt worden sind, waren sie, wie die Erfahrung lehrt, ebenfalls als Patienten mit einer nur leichten Zuckerkrankheit zu bezeichnen. Es ist also insgesamt die Wahrscheinlichkeit größer, daß hier die Patienten der Gruppe mit der längeren Diabetesdauer einen leichteren Diabetes haben, da ja bei der Überzahl der vorher mit Diät allein behandelten Patienten überhaupt erst nach 3-8 Jahren (wenn man eine durchschnittliche SuH-Behandlungsdauer von 2 Jahren annimmt) es einer zusätzlichen Therapie, außer der mit Diät, bedurfte. Bei den Patienten der anderen Gruppe (Diabetesdauer 2-5 Jahre) war dies aber bereits nach 0-3 Jahren nötig, wenn man wiederum die errechnete gleiche SuH-Behandlungsdauer in Rechnung stellt. So könnte man also auch für die höhere Rate von Herzkomplicationen bei den Gruppen mit kürzerer Diabetesdauer der SuH-behandelten Patienten eine Erklärung finden.

Interessanterweise finden sich gleiche Verhältnisse auch für die Nierenkomplikationen. Auch hier sehen wir die Zunahme der Komplikationen in der Reihenfolge: Behandlung mit Diät allein, Behandlung mit SuH, Behandlung mit Insulin. Ebenfalls zeigen die mit SuH behandelten Gruppen untereinander das scheinbar paradoxe Verhalten hinsichtlich der Diabetesdauer. Wir durften annehmen, daß hierfür gleiche Gesichtspunkte ausschlaggebend sind, wie sie bei der Diskussion der Herzkomplicationen soeben eingehend erörtert wurden. Das scheint uns besonders wichtig zu sein, weil auch für die Niere der bedeutende Einfluß der Arteriosklerose- oder hier richtiger der Arteriolo-sklerose- und der gelegentlich im Alter auftretenden Durchlässigkeit der Glomeruli für Eiweiß bei den alten Patienten für das Zustande-

kommen der Störungen der Nierenfunktion ausschlaggebend sind. Die eigentlich spezifisch diabetischen Veränderungen an den Glomeruli, die intrakapilläre Glomerulosklerose (Kimmelstiel - Wilson), die eine echte Parallele zu einem anderen Kapillargebiet, nämlich zu den Veränderungen an der Retina, darstellen, wirken sich erst bei längerer Diabetesdauer, also erst bei den Insulin-behandelten Patienten mit einer Diabetesdauer von über 10 Jahren, aus. Wie wesentlich aber in dieser Gruppe Diabetes-spezifische Veränderungen an den Glomeruli sind, wird auch dadurch erhärtet, daß ja gerade bei diesen Patienten mit dem niedrigsten Durchschnittsalter jene oben genannten, für die alten Menschen typischen, zusätzlichen Veränderungen in Wegfall kommen. Danach liegen die Gruppen der Patienten mit einer Diabetesdauer von über 10 Jahren bei der Auswertung der Nierenkomplikationen trotz ihres niedrigen durchschnittlichen Lebensalters am ungünstigsten. Im Gegensatz zu den Gefäßveränderungen am Herzen, die wir als weitgehend arteriosklerotisch im engeren Sinne - unabhängig von der Angiopathia diabetica - bezeichnen mußten, fanden wir bei der Betrachtung der Nierenschäden ein differenzierteres Bild, das durch die in der Kritik der Methodik aufgezeigten Einzelkomponenten der diabetischen Nephropathie je nach Überwiegen der einzelnen Faktoren einmal in dieser und ein andermal in jener Weise abgewandelt wird.

Die Bewertung der peripheren Gefäße der unteren Extremität erlaubt - wie schon in der Kritik der Methodik angedeutet - nur wenig bindende Schlüsse. Immerhin sehen wir auch hier im groben die Zunahme der Durchblutungsstörungen in der Reihenfolge: Behandlung mit Diät allein, Behandlung mit SuH, Behandlung mit Insulin bestätigt; weitere Gesetzmäßigkeiten lassen sich aber bei der Unterschiedlichkeit der Ergebnisse, besonders wegen der Primitivität der zur Anwendung gelangten Methoden, nicht aufzeigen. Auch darf noch einmal daran erinnert werden, daß ja gerade hier die eigentliche diabetische Angiopathie sich nicht in einer Abschwächung oder in einem Fehlen der Fußpulse manifestiert, sondern daß diese Beurteilung nur einen Hinweis für arterielle Verschlüsse größerer Gefäße gibt. Bekanntlich sind ja jene Veränderungen, die zur diabetischen Gangrän führen, genau wie jene Veränderungen an den Glomeruli und Retinagefäßen, in der Endstrombahn zu erwarten, die wir mit unserer Methodik nicht untersuchen können.

Die vielfältigen, in der Besprechung der Komplikationen an Auge, Herz, Niere und den peripheren Gefäßen der unteren Extremität gemachten Anschauungen weisen erneut darauf hin, daß das Schwergewicht unseres statistischen Vergleichs bei der Beurteilung des Augenhintergrundes zu liegen hat. Die übrigen Gefäßgebiete können nur eine Ergänzung - oft nur mit großen Einschränkungen - zu den hier gewonnenen Erkenntnissen geben. Die Ergebnisse sind hier völlig eindeutig. Wieder ist die Zunahme der Komplikationsrate abhängig von der Behandlungsart in der Reihenfolge: Diät allein, SuH, Insulin. Erneut zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit von der Dauer des Diabetes und - zumindest bei unseren Ergebnissen - kaum eine Abhängigkeit von der Güte der Stoffwechselführung. Die sehr hohen Komplikationsziffern bei den Patienten mit einer Diabetesdauer von über 10 Jahren fallen besonders auf. Da die Fundusveränderungen unabhängig sind von arteriosklerotischen Begleiteinflüssen, finden wir hier auch eine Bestätigung dafür, daß die bei der Betrachtung der Nierenkomplikationen ebenfalls gehäuft auftretenden Gefäßveränderungen tatsächlich die typisch diabetischen Gefäßschäden an den Glomeruli darstellen und nicht jenen Alterseinflüssen unterliegen, die die Beurteilung der Nierenschäden in anderen Gruppen mit hohem Lebensalter so erschweren.

Die Aufschlüsselung der in Teil III der Arbeit zusammengestellten Untersuchungsergebnisse erfolgte, wie eingangs beschrieben, nach verschiedenen Gesichtspunkten: Im Vordergrund stand das Bemühen, einen Vergleich der Komplikationshäufigkeit durchzuführen bei Patienten, die entweder mit Diät allein oder mit SuH oder mit Insulin behandelt wurden. Gleichzeitig konnte erwartet werden, daß unter Verwendung der in Teil II beschriebenen Untersuchungsmethoden eine allgemeine Aussage über die Häufigkeit bestimmter Gefäßschäden bei Diabetes mellitus möglich war.

Bei Betrachtung der in Teil III tabellarisch aufgeführten Ergebnisse werden die Schwierigkeiten erkennbar, die sich einem solchen Bemühen entgegenstellen. Am auffallendsten ist, daß bei der nicht vermeidbaren Unterteilung in Untergruppen zwangsläufig verschiedene Gruppen so schwach besetzt sind, daß sie allein einen statistischen Vergleich nicht ermöglichen. Andererseits gibt es aber auch stärker besetzte Gruppen mit Patienten, die die gleichen Kriterien, betreffend a) Behandlungsart, b) Dauer des Diabetes und c) Güte der Stoffwechselführung, aufweisen. Das Vorhandensein solcher Gruppen ermöglicht dann doch, bei der Gleichartigkeit des Auftretens der Komplikationen unter verschiedenen Bedingungen, auch die kleineren Gruppen vergleichsweise mit zu berücksichtigen.

Welche Gesetzmäßigkeiten lassen sich nun aus den in Teil III aufgeführten Tabellen entnehmen? Bei Betrachtung der Tabelle 5 läßt sich, wie schon erwähnt, erkennen, daß eine Zunahme im Auftreten von Komplikationen (d.h. also das Vorkommen höherer Bewertungsziffern) in der Reihenfolge Diät allein -, SuH-, Insulinbehandlung zu beobachten ist. Aus verschiedenen Gründen wäre es jedoch abwegig, daraus einen Schluß hinsichtlich des Wertes der Therapie zu ziehen. Denn bereits die Einbeziehung des Kriteriums "Dauer des Diabetes" in unserer Analyse läßt erkennen, daß - wie allgemein bekannt ist - bei längerer Diabetesdauer häufiger mit Komplikationen zu rechnen ist als bei Fällen mit frisch diagnostizierter Zuckerkrankheit. Gerade die mit Insulin behandelten Patienten aber haben in unserem Kollektiv im allgemeinen (vgl. Tab. 5) einen wesentlich länger bestehenden Diabetes als die Patienten der anderen Gruppen. Das ist deswegen nicht verwunderlich, weil die mit Diät allein- oder SuH-behandelten Patienten eben wegen ihrer kurzen Diabetesdauer nicht

- vielleicht auch noch nicht - für eine Insulinbehandlung in Frage kommen. Denn diese Altersdiabetiker, deren Zuckerkrankheit erst vor wenigen Jahren diagnostiziert wurde, konnten ohne Insulin behandelt werden, während früher - vor Entdeckung der SuH - ein großer Teil der Altersdiabetiker zwangsläufig mit Insulin behandelt werden mußte. Außerdem lehrt die Erfahrung, daß bei einem gewissen Prozentsatz der jetzt noch mit Diät allein oder mit Tabletten behandelten Patienten mit oder ohne eigenes Verschulden im Verlauf der nächsten Jahre eine Stoffwechselverschlechterung auftritt, die dann eine dauernde Insulinbehandlung erforderlich macht. Der Unterschied in der ganz offensichtlich für das Vorkommen der Komplikationen so wichtigen Dauer des Diabetes mellitus erschwert einen Vergleich zwischen den verschiedenen Therapieformen also ungemein. Der Vergleich ist praktisch nur dort möglich, wo in einzelnen Gruppen bei verschiedenen Behandlungsarten eine genügend große Patientenzahl vorhanden ist. So entnehmen wir bei einem Vergleich zwischen Diät- und SuH-behandelten Patienten (Dauer des Diabetes $1/4 - 2$ Jahre, Güte der Stoffwechselführung Grad I), daß hier ein Unterschied zu Gunsten der Diät-behandelten Patienten besteht (durchschnittliche Bewertungsziffer bei Diätbehandlung: 0,52, bei SuH-Behandlung: 0,70. Ein solcher Unterschied besteht auch zwischen SuH-Patienten und den mit Insulin behandelten Diabetikern in jener Gruppe, die auf Grund ihrer Stärke einen Vergleich erlaubt (Dauer des Diabetes 5-10 Jahre). Die Bedeutung der Dauer des Diabetes für die Zunahme der Komplikationen wird noch einmal bestätigt durch die in Tabelle 6 vorgenommene Teilaufschlüsselung, wobei gemäß unserer oben gemachten Ausführungen wiederum die Augenbefunde ausschlaggebend sind.

Auffallend ist, daß das Vorkommen der Komplikationen bei unserer Auswertung keine Abhängigkeit von der Güte der Stoffwechselführung zeigt. Dies wird außer mit Tab. 5 auch durch eine Teilaufschlüsselung in Tabelle 7 belegt. Es unterliegt aber nach den exakten Untersuchungen der Joslinschule an weitaus größerem Material gar keinem Zweifel, daß eine schlechte Stoffwechselführung das Auftreten von Komplikationen fördert. Die scheinbare Diskrepanz zu unseren Ergebnissen findet ihre einfache Erklärung darin, daß wir nur über sehr wenig Patienten mit einer Diabetesdauer von mehreren Jahrzehnten verfügen. Gerade bei solchen Diabetikern hat aber Joslin zeigen können,

daß sich mit einer ständig kontrollierten, guten Diabeteseinstellung die diabetischen Komplikationen einschränken oder sogar verhindern lassen. Außerdem müssen wir sagen, daß gerade unsere Bewertung der Stoffwechselführung einen relativ unzuverlässigen Gradmesser dargestellt hat. Wir waren selten in der Lage, die Güte der Stoffwechselführung über viele Jahre hinweg zu beurteilen, und mußten häufig genug die in ihrem Wert fraglichen Patientenangaben zur Beurteilung heranziehen.

Die in der Einleitung gestellte Frage nach der Komplikationshäufigkeit von Patienten, die entweder mit Diät allein oder mit SuH oder mit Insulin behandelt worden waren, läßt sich, wie folgt, beantworten: auf Grund des von uns analysierten Materials fanden sich keine Hinweise dafür, daß die orale Diabetestherapie bisher in irgendeiner Weise zu einer Häufung von Gefäßkomplikationen Anlaß gegeben hat. Den Hinweis, daß der - im übrigen auch nur minimale - die Schilddrüsenfunktion einschränkende Effekt der SuH zu einer Cholesterinerhöhung im Blut und damit möglicherweise einer erhöhten Arterioskleroseneigung führe (17), halten wir für abwegig. Dafür spricht neben unseren Ergebnissen auch die Tatsache, daß von keinem Autor bislang von signifikanten Cholesterinerhöhungen SuH-behandelter Patienten berichtet wurde, ja nicht einmal überzeugende Befunde hinsichtlich der schilddrüsendämpfenden Funktion der SuH bei größeren Patientenzahlen vorgelegt worden sind. Auch die von Ghahungui P. und A. Gharib (9) behauptete Zunahme der Kapillarbrüchigkeit unter SuH konnte auf Grund der Untersuchungen von Frey (8) nicht bestätigt werden. Überzeugender scheinen uns hier die Ansichten von Steigerwaldt (29) und Mehnert (20) zu sein, die die Auswirkung der SuH-Therapie auf die Gefäßkomplikationen günstig beurteilen. Diese Autoren nehmen nämlich an, daß gerade durch die diesen oralen Antidiabetika eigene Möglichkeit, eine sehr ausgeglichene Stoffwechsellaage ohne starke Blutzuckerschwankungen zu erzielen, sich möglicherweise eine günstige Prognose hinsichtlich der Angiopathia diabetica eröffnet. Zu unseren Ergebnissen muß einschränkend gesagt werden, daß die Beobachtungszeit noch kurz, der Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen deswegen schwierig und die - abgesehen von der Augenuntersuchung - angewandten Untersuchungsmethoden zum Teil wenig beweiskräftig sind. Wir halten es aber für eine bei der Bedeutung der oralen Diabetestherapie wichtige Feststellung, wenn wir auf Grund unserer

Untersuchungen betonen und zum jetzigen Zeitpunkt - sechs Jahre nach der Entdeckung des blutzuckersenkenden Effekts der neuen in der Therapie gebräuchlichen SuH-Derivate - sagen können, daß wir für die Häufung diabetischer Komplikationen oral behandelter Patienten im Vergleich zu anderen Behandlungsarten keinen Hinweis finden konnten.

V.

ZUSAMMENFASSUNG

Es war das Ziel dieser Arbeit, mögliche Unterschiede an den für die diabetische Angiopathie besonders wichtigen Gefäßgebieten bei mit Diät allein, mit Sulfonylharnstoffen oder mit Insulin behandelten Patienten einer genaueren Betrachtung zu unterziehen.

Die zu diesem Zweck an Auge, Herz, Niere und den peripheren Gefäßen der unteren Extremität durchuntersuchten 307 Zuckerkranken teilten wir bezüglich der Dauer des Diabetes mellitus, der Behandlungsart und der Güte der Stoffwechselführung in mehrere Gruppen auf. Für die verschiedenen Stadien der Gefäßschäden führten wir Bewertungsziffern von 0 bis 4 ein. Als Untersuchungsmethoden wählten wir für das Herz die elektrokardiographische und für den Augenhintergrund die ophthalmologische Untersuchung. Veränderungen an der Niere wurden in erster Linie auf Grund des Harnbefundes und gelegentlich auch mit anderen Zusatzuntersuchungen, die Veränderungen an den peripheren Gefäßen der unteren Extremität fast ausschließlich mit der Palpation der Arterien beurteilt. Die Schwierigkeiten und Fehlerquellen, die sich unserem Bemühen entgegenstellten, wurden in der Kritik der Methodik eingehend besprochen.

Bei Betrachtung unserer Untersuchungsergebnisse und auf Grund der vorstehenden Darlegungen läßt sich folgendes feststellen:

I.) Man findet im allgemeinen eine Zunahme der Komplikationshäufigkeit mit der Schwere des Diabetes mellitus in der Reihenfolge: Behandlung mit Diät allein, Behandlung mit SuH, Behandlung mit Insulin.

II.) Es zeigt sich eine deutliche Abhängigkeit von Dauer des Diabetes mellitus im Sinne der Zunahme der Komplikationen bei längerer Diabetesdauer.

III.) Auffallenderweise ist kein deutlicher Einfluß der Güte der Stoffwechselführung auf unsere Resultate festzustellen. Diese Abweichung von den Untersuchungsergebnissen der Joslinschule ist dadurch zu erklären, daß nur wenige unserer untersuchten

Patienten über 20 Jahre an Diabetes mellitus litten und daß aus verschiedenen Gründen der von uns hierfür gewählte Gradmesser bei der Beurteilung der Stoffwechselführung ungenau sein mußte.

IV.) Bei einer Analyse unseres Krankengutes konnten wir keinen Hinweis dafür finden, daß die orale Diabetestherapie in irgendeiner Weise zu einer Häufung von Gefäßkomplikationen im Vergleich zu anderen Behandlungsarten geführt hat.

VI.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) Adlersberg, D.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 54.
- (2) Bänder, A., W.Greutzfeldt, Th. Dorf Müller, H. Ehrhart, R. Marx, H. Maske, W. Meier, G. Mohnike, E.F. Pfeiffer, St. Schlagintweit, K. Schöffling, J. Scholz, I. Seidler, H. Steigerwald, W. Stich, G. Stötter, H. Ulrich: Dtsch. med. Wschr. 81 (1956), 823-846, 887-906.
- (3) Bertram, F., E. Bendfeldt, H. Otto: Dtsch. med. Wschr. 80 (1955), 1455.
- (4) Bürger, M.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 124.
- (5) Bürger, M.: "Angiopathia diabetica", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1954.
- (6) Constam, G.R. u. Th. Reich, Schweiz. med. Wschr. 90, 14 (1960).
- (7) Franke, H., J. Fuchs: Dtsch. med. Wschr. 80 (1955), 1449.
- (8) Frey, U.: Schweiz. med. Wschr. 89, 933 (1959).
- (9) Ghahungui, P. u. A. Gharib zit. nach U. Frey (8).
- (10) Heuchel, G.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 208.
- (11) Jersild, M.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 150.
- (12) Joslin, E.P., H.F. Root, P. White u.A.Marble: The Treatment of Diabetes mellitus, Henry Kimpton, London, 1959.
- (13) Kaeding, A.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 121.
- (14) Keen, H.u.R. Smith: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 225.
- (15) Kimmelstiel, P.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 178.
- (16) Korp, W.u.I. Formanek: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 114.
- (17) Krüskemper, H.L.: Dtsch.med.Wschr. 84, 821 (1959).
- (18) Lundbaek, K.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 141.
- (19) Magyar, I.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 120.
- (20) Mehnert, H.: Diabetessymposion in Hamburg am 24. Januar 1957, herausgegeben von F. Bertram u. J. Kuntze, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1957.
- (21) Mehnert, H., R. Camerini-Dávalos, A. Marble: J. Amer. Med. Ass. 167, 818 (1958).
- (22) Mörl, F.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart, 1959: 168.

- (23) Mohnike, G.: "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart, 1959: 70.
- (24) Randerath, E.u.P.B. Diezel: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-
Verlag, Stuttgart, 1959: 54.
- (25) Ricketts, H.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart, 1959: 140.
- (26) Root, H.F.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart, 1959; 185.
- (27) Root, H.F.: s. Frey (8).
- (28) Steigerwaldt, F.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag,
Stuttgart, 1959: 105.
- (29) Steigerwaldt, F.: Diabetessymposion in Hamburg am 24. Januar
1957, herausgegeben von F. Bertram u. J. Kuntze, Georg-Thieme-
Verlag, Stuttgart, 1957.
- (30) Thiel, R.: in "Diabetes mellitus", Georg-Thieme-Verlag, Stutt-
gart, 1959: 212.

Herrn Professor Dr. W. Seitz bin ich für die Überlassung des Themas zu Dank verpflichtet.

Herrn Dr. H. Mehnert danke ich vor allem für sein stetes Entgegenkommen, seine wertvollen Ratschläge und seine wohlwollende Unterstützung der Arbeit.

Herrn Dr. Friedrich von der Augenklinik der Universität München sind wir für die fach-ophthalmologische Beurteilung des Augenhintergrundes zu besonderem Dank verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Mein Heimatort ist Schippin, Kreis Tepl, im Sudetenland.
Dort bin ich am 24. Mai 1935 als erster Sohn des Studienrates
Dr. Anton Mayer und seiner Gemahlin Anna Mayer, geb. Maget, geboren.

Vom September 1941 bis Januar 1945 besuchte ich die Volksschule
in meinem Geburtsort Schippin. Nach der Ausweisung im August
1946 trat ich in die Oberrealschule in Ansbach ein und erwarb
dort im Juli 1954 das Zeugnis der Reife.

Im November des gleichen Jahres schrieb ich mich an der
Universität Würzburg als ordentlicher Studierender der medi-
zinischen Fakultät ein und legte dort 1957 die ärztliche Vor-
prüfung ab. Im Sommersemester 1958 studierte ich in Wien.
Vom Wintersemester 1958/59 an war ich ordentlicher Studierender
der Universität München. Hier beendete ich am 1. März 1961 mit
dem medizinischen Staatsexamen meine Studien.

